

Le traitement de la dermatomyosite

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Roger SCHRAGO
de Noréaz (Fribourg)

Thèse No 3388

Bâle

Schwabe & Co · Editeurs

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545931_0049

Le traitement de la dermatomyosite

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Roger SCHRAGO

de Noréaz (Fribourg)

Thèse No 3388

Bâle

Schwabe & Co · Editeurs

1974

*La Faculté de médecine, sur préavis du professeur
Peter Miescher, autorise l'impression de la présente thèse,
sans prétendre par là émettre d'opinion sur les proposi-
tions qui y sont énoncées.*

Genève, le 14 février 1974

*Le doyen:
William Geisendorf*

Thèse No 3388



Résumé. Les auteurs présentent 6 cas de dermatomyosites non associées à un cancer, traitées avec de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, alternant mensuellement avec du méthotrexate, avec ou sans adjonction de faibles doses de prednisone. Sur les 6 cas, 5, sous corticostéroïdes, avaient manifesté une pénétration grave. Avec le traitement immunosuppresseur, les auteurs ont obtenu une rémission totale dans 3 cas, observés en moyenne pendant 6 ans (3-10 ans d'observation). 2 patients ont vu leur état s'améliorer nettement, mais 1 cas n'a été que très peu amélioré (cas No 4).

Summary. Six patients with severe dermatomyositis not associated with malignancy (5 children aged 7 to 14 years and one 60-year-old female patient) have been treated for a period of one to 10 years with the immunosuppressive antimetabolites 6-mercaptopurine, azathioprine and methotrexate, with or without low dose prednisone medication. Before receiving this treatment, five patients exhibited a progressive downhill course under high dose prednisone medication. Clinical and enzymatic improvement proved to be very slow, requiring two to 8 months. Three of the 6 patients went into complete clinical remission. Two patients improved, while one case showed only slight improvement.

Dans les travaux cliniques sur la dermatomyosite, le paragraphe concernant le traitement n'y occupe, en général, qu'une place restreinte. Habituellement, on se borne à l'administration de corticostéroïdes – médicaments qui procurent parfois des améliorations remarquables, surtout dans les cas aigus –, associés à de la physiothérapie et à des médications symptomatiques. Mais, souvent, la pénétration de l'état du malade n'est que freinée. D'autre part, les stéroïdes à hautes doses présentent bien des inconvénients, surtout chez l'enfant.

L'institution de nouveaux traitements est rendue particulièrement difficile par le fait qu'on ignore la pathogénie de la dermatomyosite. Certaines constatations assez récentes permettent de supposer un mécanisme immunologique: par exemple, nous connaissons des formes intermédiaires entre la dermatomyosite et le lupus érythémateux disséminé (LED). Or l'immunopathogénie du LED est bien établie. En se basant sur

les analogies existant entre les deux affections, les auteurs contemporains classent la dermatomyosite dans les maladies immunopathologiques.

Devant notre ignorance de la pathogénie exacte de cette affection et au vu des arguments assez faibles en faveur de mécanismes auto-immuns, nous avons longtemps hésité à appliquer un traitement immunosuppresseur. Si nous l'avons quand même fait, en 1964, ce n'était que sous la menace d'une pénétration inéluctable chez un enfant que la prednisone, non seulement n'améliorait pas, mais accablait d'effets fâcheux.

Dans ce travail, nous résumons 6 cas de patients atteints de dermatomyosite idiopathique et traités avec des immunosuppresseurs. Dans 5 cas, il y avait une pénétration manifeste, grave dans 3 cas, sous prednisone seule. Un cas a reçu d'emblée des immunosuppresseurs.

Casuistique

Cas No 1: Thomas T., né le 7 juin 1951

Thomas est en bonne santé jusqu'en décembre 1958. Il présente alors, pour la première fois, une importante faiblesse musculaire avec apparition d'une rougeur sur les joues, le nez, les genoux et les coudes. Au début, il est subfébrile. En juin 1959, le diagnostic de dermatomyosite est confirmé par une biopsie musculaire. La LDH est alors à 320 meq/l, la créatinurie de 390 mg/24 h; l'électrophorèse sérique montre une élévation des globulines α_2 et des γ -globulines. Le phénomène LE est négatif. Des anticorps anti-nucléaires sont relevés à un titre de 1:10 par la méthode d'immunofluorescence.

Sous un traitement de prednisone à des doses variant entre 20 et 60 mg/jour, la faiblesse musculaire diminue, mais une importante réaction cushingoïde s'installe. Après 8 mois de traitement, l'apparition d'une infection cutanée à staphylocoques dorés motive l'arrêt du traitement aux stéroïdes. Cependant, une exacerbation de la dermatomyosite nécessite leur reprise. De 1960 à 1964, la maladie progresse lentement, mais inexorablement, vers une contracture importante des extrémités, avec blocage de l'articulation du coude en angle de 30 degrés. Des calcifications importantes se forment dans les tissus sous-cutanés, la musculature et dans les téguments. Il y a arrêt de la croissance, mais manifestation de la puberté. En outre, une hernie scrotale et une infection des voies urinaires s'installent.

En décembre 1964, Thomas est hospitalisé au «Bellevue Medical Center» pour envisager un traitement immunosuppresseur. A ce moment-là, Thomas est immobilisé sur une chaise roulante, les mains et les doigts bloqués en flexion extrême, ainsi que les coudes. Il présente les traits d'un vieillard. Il pèse 31 kg pour une taille de 133 cm.

Devant l'insuccès du traitement à la prednisone, Thomas est accepté à l'Unité de recherche clinique, pour un traitement immunosuppresseur. Il reçoit alors 2,5 mg de méthotrexate 3 fois

par semaine, per os, ce traitement alternant mensuellement avec l'azathioprine, à raison de 50 mg/jour. Après 1 mois de traitement, Thomas se sent mieux, mais l'amélioration n'est pas objectivable. Après 2 mois, il peut à nouveau monter une marche d'escalier, en se tenant à la balustrade. Au bout de 3 mois, il parvient à escalader trois marches d'escalier, sans aide. La créatinurie est alors de 45 mg/24 h. La LDH est à 95 me/l et le test à l'immunofluorescence est négatif. La formule sanguine n'est pas influencée défavorablement par le traitement. Thomas rentre à la maison et poursuit le même traitement. L'amélioration continue. Après un an de traitement, Thomas peut à nouveau se servir de ses doigts et l'extension des coudes est possible jusqu'à 120 degrés. Les nodules calcifiés diminuent en nombre et en taille. La croissance a repris. La taille est de 145 cm.

Une année plus tard, en décembre 1966, il n'a presque plus de calcifications. Il fréquente un collège et participe même aux jeux de football. Depuis 1968, il ne reçoit que 2 fois 2,5 mg de méthotrexate par semaine, ou 25 mg d'azathioprine par jour, en alternant toujours ces médicaments mensuellement. En juin 1968, Thomas semble en bonne santé, avec une taille de 160 cm pour 55 kg. Il a encore quelques nodules de calcium dans les téguments. L'extension des coudes ne s'est plus améliorée. Les doigts sont en flexion entre 70 et 90 degrés, mais il peut écrire et faire des travaux manuels. Depuis 1970, Thomas n'a plus de traitement immunosuppresseur.

Cas No 2: Fiora H., née le 20 mars 1957

L'affection de Fiora débute en novembre 1964 avec un exanthème du visage, des coudes et des mains, une faiblesse musculaire, des arthralgies et un état subfébrile. La biopsie musculaire montre des signes inflammatoires compatibles avec le diagnostic de *dermatomyosite*. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires et le phénomène LE est négatif. Malgré l'instauration immédiate d'un traitement à la prednisone, la maladie progresse, avec formation de calcifications dans le tissu sous-cutané et le long des fascia englobant la musculature. Devant la progression de la maladie et le résultat favorable, sous traitement immunosuppresseur, du cas No 1, un traitement similaire est mis en route en juin 1965 (méthotrexate: 2,5 mg 3 fois par semaine, avec 5 mg de prednisone par jour, alternant mensuellement avec l'azathioprine à raison de 50 mg/jour et 5 mg de prednisone par jour). Dans ce cas, l'amélioration se manifeste dès la deuxième semaine, par la disparition des lésions de la peau, des arthralgies et la reprise progressive de la force musculaire. Le traitement est interrompu après 4 mois. La maladie reprend 3 mois plus tard et répond à nouveau favorablement au traitement immunosuppresseur.

Cas No 3: Marie-Paule B., née le 8 novembre 1955

Dans les antécédents familiaux et personnels, on ne constate rien de particulier, qui pourrait s'apparenter à une collagénose.

L'affection de Marie-Paule remonte aux environs de Noël 1968. Au début, elle ressent une grande fatigue, des arthralgies assez importantes au niveau du coude et de l'épaule droite, des myalgies du bras droit. Aucun épisode infectieux ne semble avoir précédé cet état, sauf, peut-être, un petit état grippal.

Au début février 1969 apparaît un œdème du visage, avec coloration violacée des paupières, avec un placard rouge à la joue gauche, un peu hyperkératosique et prurigineux. Elle se sent très fatiguée et ne va plus en classe. Elle pèse 28 kg 300 pour une taille de 139 cm (la taille est généralement petite dans cette famille). La formule sanguine est normale, la vitesse de sédimentation quasi normale. Les antistreptolysines sont à 1260 unités. Le phénomène LE est négatif. Electrophorèse: légère diminution des albumines et faible augmentation des α_2 -globulines. Urine normale. Pas de troubles cardiovasculaires. A ce moment-là, elle reçoit une pommade de Locacortène pour le visage et une crème à l'hydrocortisone Astier pour l'épaule droite.

En mars, Marie-Paule consulte un autre médecin, qui diagnostique une endocardite lente, lui prescrit de la pénicilline, sans succès. Le 14 avril 1969, elle retourne chez le premier médecin, pédiatre. Elle pèse 29 kg 500 et présente un tableau clinique tel,

que celui-ci demande son admission à la Clinique de pédiatrie de Genève pour suspicion de dermatomyosite.

A son entrée, le 15 avril 1969, on est en présence d'une fille très abattue, qui mesure 137 cm et pèse 29 kg 100. Elle présente un érythème lilacé en lunettes, au niveau du front, des joues et des surfaces d'extension des doigts, coudes et genoux. Cet érythème est accompagné d'œdème au niveau du visage et d'une fine desquamation d'hyperkératose. Les limites sont floues et c'est légèrement prurigineux. Les myalgies et arthralgies sont très importantes, surtout à la partie proximale des membres. Les biceps sont très durs et atrophiques. L'extension maximale de l'avant-bras montre, au niveau du coude droit, un angle de 125 degrés et de 127 à gauche; au niveau des genoux, il est de 171 degrés à gauche et de 172 à droite. La limitation des mouvements des épaules et des hanches est également très nette. La patiente ne peut se lever seule d'une chaise. Elle a de la peine à ouvrir la bouche et éprouve une gêne à la déglutition. A l'auscultation cardiaque, on constate un souffle systolique mésocardiaque, d'environ 2/10, sans irradiation, avec dédoublement du deuxième bruit. La température varie entre 37 et 38 degrés centigrades, les premiers jours.

Les résultats de laboratoire sont les suivants:

Sang. Hémoglobine 11,1 g/100 ml (71%), valeur d'hématocrite 35,5%, 4800 globules blancs avec 20% de monocytes, 160 000 thrombocytes. Crase sanguine normale. *Vitesse de sédimentation* 22/52 mm. Ionogramme normal. Phosphatases alcalines et phosphore normaux. *Créatininémie abaissée* à 4 mg/l. *LDH* 280 me/l ($n = 96-240$), *CPK* 83 me/l ($n = 14-32$), *Aldolase* 5,1 me/l ($n = 2-6$), *ASLO* 340 u., *CRP*: 0. Mucoprotéines 21 mg/l ($n = 30-37$). Phénomène LE négatif, latex négatif.

Electrophorèse. Augmentation des α_2 -globulines et diminution des albumines, les protéines totales étant dans les normes. Immunoelectrophorèse: normale. *Anticorps antinucléaires*: 0. A l'immunofluorescence, pas d'anticorps antimyosine.

Urine. Rien de particulier à l'examen de routine, ni aux épreuves de Volhard. Clearance à la créatinine 98 ml/min, clearance à l'azote uréique 21 ml/min. *Créatinurie* 337 mg/24 h.

Fonctions pulmonaires: capacité vitale 86,5% de la norme, mais résultats d'ensemble dans les limites normales.

Radiographies: thorax et crâne: sans particularités; coudes, genoux et mains: atrophie osseuse diffuse, sans lésions des surfaces articulaires, ni modifications des interlignes; âge osseux 12 ans; pas de calcifications visibles.

Fond d'œil: foyer disorique au pôle postérieur droit. Le reste est normal.

Biopsie musculaire. Augmentation considérable du tissu conjonctif périnysial, de nature collagène, peu cellulaire, ceci surtout autour et le long des plus gros vaisseaux. Il y a également une fine lipomatose du tissu conjonctif endomysial. Les noyaux sous-sarcolemmaux sont en prolifération et, en général, les éléments mésenchymateux de ce muscle montrent une activité hyperplasique. Ceci, associé à des modifications inflammatoires subaiguës dans la paroi des petites artères, ainsi qu'une infiltration lymphocytaire autour d'une veinule et une infiltration lymphomonocytaire avec dégénérescence et atrophie des myofibrilles, est compatible avec le diagnostic de *dermatomyosite*. En immunofluorescence: aucun dépôt de γ G, γ M ou de complément dans les tissus musculaires ou dans la paroi des vaisseaux.

Electromyographie. Biceps des bras droit et gauche: dans les deux muscles examinés, les potentiels d'unités motrices sont de type myopathique. Dans le biceps brachial gauche, l'EMG révèle des potentiels de fibrillation. Vitesse de conduction nerveuse (biceps, premier interosseux dorsal et extenseur commun des doigts): les vitesses de conduction sensitives et motrices, ainsi que les latences distales sont normales dans les nerfs examinés. Les courbes intensité-temps révèlent une dénervation partielle des muscles testés. Tous ces résultats sont compatibles avec le diagnostic de myosite.

Traitement et évolution. — Marie-Paule reçoit, à partir du 28 avril 1969, du méthotrexate à raison de 12,5 mg/semaine, répartis en 3 doses, per os, associés à 7,5 mg de prednisone par jour.

De plus, une physiothérapie douce est instituée dès le début. Les douleurs s'amendent rapidement et le taux des enzymes musculaires s'améliore, ainsi que la motilité articulaire. En juin, le méthotrexate est remplacé par l'azathioprine, à raison de 100 mg/jour par semaine, toujours en association avec de la prednisone à faibles doses. Par la suite, on continue chaque mois à donner alternativement du méthotrexate ou de l'azathioprine, avec une faible dose de prednisone journalière, puis biquotidienne. Dès juin 1969, l'extension des membres inférieurs est complète. A la mi-juin 1969, Marie-Paule quitte le Service de pédiatrie, au bénéfice d'une nette amélioration clinique. Elle est suivie par son médecin, mais revient à Genève pour des contrôles ambulatoires, d'abord tous les mois, puis à des intervalles de plus en plus grands. Dès octobre 1969, la motilité des membres supérieurs est redevenue normale, avec une extension possible des coudes jusqu'à un angle de 180 degrés. La force musculaire s'améliore encore.

En février 1971, on peut parler d'une guérison clinique, mais la patiente reste sous traitement et sous contrôle. En janvier 1972, son poids est de 39 kg. En août 1973, elle suit normalement son apprentissage de typographe dans une imprimerie. Elle a des cycles réguliers. Seules, les CPK sont encore à des valeurs légèrement en-dessus de la norme.

Cas No 4: Marie-Madeleine B., née le 2 décembre 1961

Cette enfant souffre de dermatomyosite depuis 1967. Un traitement cortisonique entraîne alors une ostéoporose et des tassements vertébraux. En septembre 1969, elle pèse 17 kg 300 et mesure 115 cm. La limitation fonctionnelle au niveau des coudes et des genoux est extrêmement importante, malgré la physiothérapie. Marie-Madeleine est incapable de se tenir à plat-ventre, de se tourner sur le côté ou de s'asseoir seule. Elle présente plusieurs escarres de décubitus, surtout au niveau du siège et des épaules. C'est à ce moment-là qu'elle reçoit, pour la première fois, des immunosuppresseurs, sous forme de méthotrexate durant 1 mois et d'Endoxan pendant 1 mois, alternativement, toujours en association avec 5 mg de prednisone par jour, et de la physiothérapie. Son état s'améliore un peu, puis se stabilise, à l'exception d'une période d'aggravation, au printemps 1970, lors de l'infection d'une escarre. De 1971 à 1973, on constate une stabilisation des contractures, une amélioration de l'état des escarres, la normalisation des résultats sanguins, mais aussi la présence continue d'une calcinose très marquée. Depuis juin 1973, Marie-Madeleine ne reçoit plus de médicaments. Elle n'a que de la physiothérapie. Son état reste actuellement stable.

Cas No 5: Mme Blanche S., née en 1910

En février 1970, un érythème du visage et des surfaces d'extension des mains se manifeste chez cette patiente. Elle reçoit, dès juin 1970, de la bétaméthasone, mais sans amélioration. Au contraire, dès l'été, les signes musculaires classiques de la dermatomyosite apparaissent, comprenant même la dysphagie, le tout s'accroissant nettement à l'apparition du froid.

A son entrée à l'Hôpital cantonal de Fribourg, le 4 janvier 1971, l'érythème héliotrope est très marqué, avec œdème et hyperkératose du visage. Les mouvements des membres supérieurs sont particulièrement limités, surtout aux articulations proximales. La patiente ne peut lever les bras suffisamment pour mettre ses lunettes. L'extension maximale au niveau des coudes donne un angle de 130 degrés. D'autre part, elle ne peut s'asseoir seule dans son lit.

Les enzymes musculaires sont très fortement augmentées. La créatinurie est élevée. L'électromyographie et les biopsies musculaires et cutanées confirment le diagnostic de dermatomyosite. Les tests rhumatismaux sont négatifs. Par contre, la présence d'anticorps antinucléaires est démontrée. Les fonctions urinaires et respiratoires sont normales.

Dès l'institution du traitement immunosuppresseur (méthotrexate 1 mois, Imurel 1 mois, alternativement), associé à 15 mg de prednisone par jour et à de la physiothérapie, on note une remarquable amélioration, d'abord des lésions cutanées, puis des contractures musculaires. La dysphagie disparaît. La limitation des mouvements diminue, permettant à la patiente de s'asseoir

seule, ainsi que de s'habiller et mettre ses lunettes elle-même, en moins de deux mois de traitement. Par la suite, elle a complètement récupéré sa motilité articulaire et ses forces. Actuellement, au début 1974, les dosages sanguins donnent de bons résultats, avec de faibles doses d'entretien d'immunosuppresseurs et de prednisone. Nous n'avons pas trouvé de néoplasie associée chez cette femme.

Cas No 6: Michele N., né le 27 septembre 1966

Dès octobre 1972, Michele présente un érythème périorbitaire, ainsi qu'au niveau des coudes et des genoux. Il ressent une grande faiblesse musculaire progressive, avec myalgies. La clinique, les examens de laboratoire pratiqués, l'électromyographie permettent de poser le diagnostic de *dermatomyosite*. On trouve également, à l'histologie, des lésions musculaires compatibles avec ce diagnostic. En ce qui concerne la biopsie de la peau, on note des altérations sous-épidermiques sous forme d'œdème, de signes de vasculite avec discrète infiltration périvasculaire par des éléments mononucléaires principalement. Michele reçoit alors de la cortisone. Après une légère amélioration, son état se péjore à nouveau. En février 1973, il vient en consultation à Genève.

L'asthénie musculaire est intense, les myalgies et arthralgies, importantes. Michele ne peut ni s'asseoir, ni se tenir debout. Il a des troubles de la déglutition. L'extension maximale des coudes donne un angle de 145 degrés à gauche, de 150 à droite. Les examens chimiques confirment l'atteinte musculaire, par l'augmentation importante de la CPK, des transaminases, surtout GOT, de l'aldolase et de la LDH. La formule sanguine montre une vitesse de sédimentation accélérée et une légère monocytose. Les examens immunologiques sont tous négatifs. Le phénomène LE, en particulier, est négatif. Il n'y a pas de facteurs antinucléaires à l'immunofluorescence et le taux de complément est normal.

Michele est mis alors sous traitement immunosuppresseur (6-mercaptopurine) avec adjonction d'ACTH. Une semaine plus tard, il peut à nouveau marcher. Par la suite, l'état de la musculature s'améliore encore, mais la peau garde un aspect marbré. En juin 1973, on note une péjoration lente, progressive, de la peau. Des ulcérations font leur apparition dans les marbrures. Le 11 juillet 1973, Michele revient avec une importante vasculite ulcéro-nécrosante, principalement aux avant-bras, aux plis de l'aîne et sur le dos. La musculature, par contre, ne participe pas à cette évolution.

A cause de la péjoration cutanée rapide et alarmante, le traitement immunosuppresseur est alors interrompu. Les recherches de mycoses se révèlent négatives. Pour parer à l'éventualité d'une infection à mycoplasmes, Michele est mis sous tétracycline (2 fois 150 mg de d-méthyl-chlor-tétracycline par jour) pendant une semaine. Son état continue à se péjorer. Après l'échec de la tétracycline, nous avons employé l'agent anti-virus ARN le plus efficace de notre arsenal thérapeutique, le *cytosine-arabinoside*, à raison de 4 mg/kg le premier jour, puis 2 mg/kg/jour pendant 4 jours, tout en poursuivant l'apport de prednisone à faibles doses (7,5 mg/jour alternant avec 5 mg/jour 6 jours par semaine). Une semaine plus tard, nous notons une amélioration nette, avec régression des ulcérations. Après 2 semaines, il ne reste que quelques petites ulcérations; les marbrures disparaissent, mais la myosite se réinstalle. Un mois après la cytosine-arabinoside, la peau a repris un aspect normal, mais l'asthénie musculaire est à nouveau très marquée, avec limitation de l'extension des membres et myalgies. Avant de remettre Michele sous 6-mercaptopurine et méthotrexate, alternativement, nous lui administrons une nouvelle série de 3 injections de cytosine-arabinoside, à 1 jour d'intervalle, puis nous reprenons le traitement immunosuppresseur antérieur, associé à la prednisone. A nouveau, les signes de myosite régressent.

Discussion

1. Etiopathogénie

La dermatomyosite ne présente pas de caractère héréditaire. On ne la retrouve qu'exceptionnellement dans une même famille [10]. Son étiopathogénie demeure in-

connue. On la place dans le groupe des collagénoses, qui se caractérisent par des altérations du tissu conjonctif, avec des zones de nécrose fibrinoïde, des infiltrats lympho-plasmocytaires, une prolifération de fibroblastes qui conduit à une sclérose, puis à une hyalinose de la substance fondamentale des structures d'origine mésenchymatique. Or le tissu conjonctif réagit de manière uniforme aux troubles divers qui peuvent l'altérer [6, 8, 10, 21, 24, 33, 39].

Dans l'étiologie de la dermatomyosite, certains auteurs ont impliqué des médicaments – pénicilline, sulfamidés, mésantoïne [14, 26, 31, 32] – ou des substances toxiques. Une telle hypothèse ne semble pas se confirmer. Actuellement, l'éventualité d'une étiologie infectieuse suscite davantage d'intérêt. Parmi les raisons qui motivent cet engouement, nous pouvons citer que la dermatomyosite débute, le plus souvent, dans les mois de février à avril, parfois après un «refroidissement» [4, 6, 23, 28]. D'autre part, BITNUM et coll. ont été particulièrement frappés par la fréquence des dermatomyosites de l'enfant dans les milieux agricoles [6]. Or les animaux peuvent être des réservoirs de germes, par exemple de «virus à expression lente» (slow viruses), qui ont attiré l'attention dans certaines affections immunopathologiques. En outre, les découvertes, au microscope électronique, d'inclusions ressemblant à des myxovirus dans les cellules musculaires (CHOU, 1968) et l'endothélium des capillaires (NORTON, 1969), de dermatomyosites, sans fournir la preuve que les virus sont à l'origine de cette affection, relancent, néanmoins, l'intérêt sur leur éventuelle participation à une telle étiologie [23, citant les travaux de CHOU et de NORTON].

A ce propos, notre cas No 6 est assez particulier. En effet, le comportement de la myosite à l'égard du traitement immunosuppresseur est à l'opposé de celui de la vasculite cutanée. Alors que la myosite s'est améliorée sous ce traitement, la vasculite de la peau s'est aggravée. Au contraire, après l'arrêt du traitement immunosuppresseur et sous administration de cytosine-arabine, la vasculite cutanée s'est améliorée, mais la myosite s'est remanifestée quelques semaines plus tard. S'agit-il d'une vasculite virale sans composante immunopathologique locale, avec réactions immunopathologiques au niveau de la musculature?

Parmi les facteurs qui peuvent contribuer à l'apparition d'une dermatomyosite, certains auteurs envisagent des désordres endocriniens, car, chez la femme, on note une augmentation du nombre de cas entre 10 et 15 ans et entre 45 et 54 ans. D'autres citent le cancer, mais nous ne savons pas encore si la dermatomyosite qui accompagne un cancer est la même affection que la dermatomyosite idiopathique.

Actuellement, les recherches *pathogéniques* se tournent principalement vers l'immunologie. En effet, des relations étroites peuvent exister entre la dermatomyosite et le LED, où les mécanismes immunopathologiques sont démontrés. On a constaté des formes de transition avec le LED, non seulement sur le plan cli-

nique, mais aussi dans les résultats de laboratoire. On y trouve, par exemple, des anticorps antinucléaires ou des tests rhumatismaux positifs. D'autre part, un traitement semblable à celui du LED, associant immunosuppresseurs et corticostéroïdes, a souvent des répercussions favorables sur une dermatomyosite rebelle à d'autres thérapeutiques [21, 22, 29, 32].

L'association fréquente avec un cancer, chez l'adulte de plus de 40 ans, et le fait que, après l'ablation du cancer, la dermatomyosite régresse, ont incité bien des auteurs à rechercher une relation immunologique entre ces deux phénomènes [37]. Plusieurs hypothèses ont été avancées, dont les principales sont: 1. Un antigène provenant de la tumeur provoque une réaction croisée avec un composant du muscle. 2. Une substance provenant de la tumeur agit directement sur le muscle. 3. La réaction antigénique de la tumeur avec des anticorps, au niveau des vaisseaux du muscle, provoque des phénomènes inflammatoires intra- et périvasculaires, qui ont pour conséquence des altérations du muscle; un processus semblable intervenant au niveau de la peau [1, 10, 11, 32, 37]. GRACE et DAO ont démontré une allergie cutanée à un extrait d'adénocarcinome autologue, mais pas au muscle ni à la peau autologues, chez une femme. Cette allergie a été transférée, par le sérum, à des volontaires humains en bonne santé [15]. CURTIS et coll. et MAKARI ont fait des démonstrations analogues [13, 15, 32].

Pour le moment, nos connaissances sur la pathogénie sont donc très vagues. Cependant, l'exemple de la dermatomyosite accompagnant une tumeur permet de suspecter un mécanisme analogue dans la dermatomyosite «idiopathique», avec un antigène tumoral dans la première catégorie, un antigène inconnu (éventuellement viral) dans la deuxième.

2. Traitement

Des traitements très divers ont été tentés dans la dermatomyosite. Les antibiotiques, pénicilline, chloramphénicol ou tétracycline n'ont pas été efficaces. De même, les antimalariques de synthèse, les vitamines E et C, les salicylés, les anabolisants ou le thymol [8]. Les succès ne sont pas significatifs, car ils peuvent correspondre à un pourcentage de cas qui présentent une rémission spontanée.

La *physiothérapie* est un traitement symptomatique, mais nécessaire dans tous les cas. Elle doit être adaptée à l'état du patient et ne pas le surmener.

La *cortisone* et ses dérivés ont prouvé leur utilité dans les stades aigus ou subaigus de l'affection, où ils atténuent les phénomènes inflammatoires et leurs conséquences. Ces effets bénéfiques sont approuvés, par exemple, par WINKELMANN et coll. [38], mais seulement lors de traitements avec plus de 50 mg de cortisone par jour. Par contre, il trouve, dans sa statistique, autant de rémissions sans traitement qu'avec une thérapie cortisonique.

Mais l'apport prolongé de hautes doses de corticostéroïdes provoque des effets secondaires non négligeables, surtout chez l'enfant. Ils peuvent compromettre la croissance et le développement. Ils provoquent une ostéoporose, facilitant la calcinose et, parfois, les perforations digestives, principalement chez l'enfant. Pour pallier les inconvénients du catabolisme azoté, certains médecins ont administré conjointement de la testostérone ou d'autres anabolisants. Parmi les risques du traitement cortisonique, il y a également la possibilité d'apparition d'un diabète latent ou de décompensation d'un diabète équilibré auparavant, ainsi qu'une défense amoindrie contre les infections (COOK et coll. [10] citent même un cas de décès par encéphalopathie et convulsions).

L'évaluation de l'effet d'un traitement aux corticostéroïdes est rendue plus difficile par le fait que LE COULANT et coll. [20] ont constaté que les lésions histologiques, dans l'hypercorticisme thérapeutique (à la suite de traitements prolongés de cortisone à hautes doses) ressemblent à l'atrophie musculaire de la dermatomyosite, bien qu'on n'y trouve pas les lymphoragies périvasculaires.

En 1964, nous avons introduit les *immunosuppresseurs* dans des cas désespérés (cas No 1 et 2), réfractaires à toutes les autres thérapeutiques, corticostéroïdes inclus. Encouragés par une réponse favorable, par l'efficacité des immunosuppresseurs dans une affection sœur, le LED, par les possibilités d'une étiopathogénie immunologique, nous avons traité 4 autres cas de dermatomyosite avec une médication immunosuppressive, toujours avec un résultat plus ou moins satisfaisant. MALVIYA et coll. [22] ont traité avec du méthotrexate 4 patients grabataires à cause de leur dermatomyosite et ont vu leur état s'améliorer. Trois d'entre eux avaient reçu des corticostéroïdes, mais sans succès. SCHIRREN [29], à propos de 5 cas, dont 3 avaient répondu défavorablement à un traitement cortisonique à hautes doses (120 mg de prednisolone par jour) constate 3 rémissions, 1 amélioration nette, avec un traitement où il donnait alternativement du méthotrexate et du Purinéthol, toujours en association avec de faibles doses de prednisone. SOKOLOFF et coll. [40] ont donné du méthotrexate avec un peu de prednisone à 7 cas de polymyosite, où le traitement aux corticostéroïdes avait échoué, 5 cas ont été améliorés, les deux autres ne montraient pas de changements après 8 ou 10 semaines de traitement. Certains cliniciens nous ont communiqué des échecs avec un traitement immunosuppresseur. Cependant, nous constatons qu'ils ont, soit voulu forcer le dosage, puis abandonné la médication, à cause des effets secondaires, soit interrompu la thérapeutique trop tôt (6-10 semaines). Or il faut parfois des mois avant d'objectiver une amélioration. Et, souvent, le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi pendant des années.

En ce qui concerne l'association de prednisone aux immunosuppresseurs, elle est certainement utile en début de traitement, dans les cas aigus ou subaigus, mais nous

ne savons pas si de faibles doses de prednisone, par la suite, améliorent le pronostic des cas traités avec des immunosuppresseurs.

On peut nous objecter qu'aucun des travaux sur l'effet d'un traitement immunosuppresseur dans la dermatomyosite ne répond aux exigences modernes de la pharmacologie clinique. En effet, il s'agit d'études non contrôlées. Comme la dermatomyosite est une affection très rare et très grave, il nous semble valable de comparer les résultats des traitements immunosuppresseurs institués après les échecs des thérapeutiques «classiques» aux résultats des traitements antérieurs. Or, auparavant, la mortalité était de plus de 50% [31]. Sur les 22 cas du Tableau 1 nous notons 6 rémissions, 12 améliorations nettes, 3 cas inchangés ou peu améliorés, mais dont 2 avaient eu un traitement de trop courte durée, et un seul décès (mortalité 4,5%). Il nous paraît donc justifié de considérer que les immunosuppresseurs représentent une médication digne d'intérêt pour la dermatomyosite.

Tableau 1

Dermatomyosites traitées avec des immunosuppresseurs (pas de cas associé à un cancer)

	Nombre de cas	après échec corti- sone	graba- taires	décès	in- changés ou peu amél.	amél. nette	rémis- sions
Malviya	4	3	4	—	—	4	—
Schirren	5	3	?	1	—	1	3
Sokoloff et coll.	7	7	?	—	2	5	—
Miescher/Schrago	6	5	4	—	1	2	3
Total	22	18	?	1	3	12	6

1. Arnould G., Tridon P., Laxenaire M. et Thiriet M.: Sur un cas de dermatomyosite révélateur d'un carcinome bronchique. *Ann. Méd. Nancy* 3, 668-677 (1964).
2. Arundell F. D., Wilkinson R. D. et Haserick J. R.: Dermatomyositis and malignant neoplasma in adults. *Arch. Derm.* 82, 772-775 (1960).
3. Beickert A. et Lange P.: Autoimmunologische Untersuchungen bei einem Fall von Dermatomyositis auf dem Boden eines Pankreaskarzinoms. *Z. ges. inn. Med.* 19, 635-637 (1964).
4. Berman P. et Logue L.: Dermatomyositis. A review of the literature and case report. *J. Amer. Phys. Ther. Ass.* 43, 268-272 (1963).
5. Bibergal R. et Kuczynska A.: Un cas de dermatomyosite chez une jeune fille. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 70, 156-157 (1963).
6. Bitnum S., Daeschner C. W., Tracis L. B., Dodge W. F. et Hopps H. C.: Dermatomyositis. *J. Pediat.* 64, 101-131 (1964).
7. Bläker H.: Dermatomyositis und Auto-Antikörperanämie bei schweren Antikörpermangelsyndromen. *Mschr. Kinderheilk.* 115, Mai (1967).
8. Buccellato R.: Dermatomiosite risolta mediante somministrazione di parametil-isopropil-fenolo (timolo). *G. ital. Derm.* 106, 89-94 (1965).
9. Christianson H. B., Brunsting L. A. et Peny H. O.: Dermatomyositis, unusual features, complications and treatment. *Arch. Derm.* 74, 581 (1956).
10. Cook C. D., Rosen F. S. et Banker B. Q.: Dermatomyositis and focal scleroderma. *Pediat. Clin. N. Amer.* 10, 979-1016 (1963).

11. Copeman J. et Alexander R.: Dermatomyositis. Adenocarcinome of male breast. Detection of antibodies to the neoplasm in the serum. *Proc. roy. Soc. Med.* 60, 183-185 (1967).
12. Cruchaud A.: Traitements immunosuppresseurs des maladies dites du collagène. *Ther. Umsch.* 26, 697-702 (1969).
13. Curtis A. C., Heckaman J. H. et Wheeler A. H.: Study of the autoimmune reaction in dermatomyositis. *J. Amer. med. Ass.* 178, 571 (1961).
14. Fallet G. et Pfenninger A.: Collagénose apparue sous traitement à la mésantoïne. *Rev. méd. Suisse rom.* 78, 790 (1958).
15. Grace J. T. et Dao T. L.: Dermatomyositis in cancer: A possible etiological mechanism. *Cancer* 12, 646 (1959).
16. Hadida J. et Coulier F.: Dermatomyosite et cancer du rectum. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 74, 92-93 (1967).
17. Kierland H.: The collagenoses: transitional forms of lupus erythematosus, dermatomyositis and scleroderma. *Mayo Clin. Proc.* 39, 53-59 (1964).
18. Lamy M., Aussanaire M., Fragal J., Jammet M. L., Negelof C. et Lalande J.: *Cah. RMF* 77, 609-616 (1963).
19. Laugier P.: *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 61, 74-77 (1954).
20. Le Coulant J. P., Texier R. et Maleville F.: Lésions histologiques du muscle dans l'hypercorticisme thérapeutique. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 69, 510-515 (1962).
21. McDonald J. et Turner R.: Lupus erythematosus, systemic scleroderma and dermatomyositis. *J. nat. Med. Ass. (N.Y.)* 57, 26-31 (1965).
22. Malviya A. N., Many A. et Schwartz R. S.: Treatment of dermatomyositis with Methotrexate. *Lancet* 1968/II, 485-488.
23. Medsger Th. A., Dawson W. N. et Masi A. T.: The epidemiology of polymyositis. *Amer. J. Med.* 48, 715-723 (1970).
24. Midana A. et Martina R.: Recherches électrophorétiques en milieux gélifiés sur protéines de muscle strié dans différentes collagénoses d'intérêt dermatologique. *Dermatologica (Basel)* 135, 375-381 (1967).
25. Miescher P. A., Gerebtzoff A. et Lambert P. H.: Immunosuppressive therapy of dermatomyositis. In: *Proceedings of the International Wiesbaden Symposium 1972*, éd. par P. A. Miescher, p. 41. Schwabe & Co., éditeurs, Basel/Stuttgart 1973.
26. Pascher F.: Dermatomyositis. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungs-Werk*, Vol. II/2, p. 523 à 549. Springer éditeurs, Berlin/Heidelberg/New York 1965.
27. Pearson C. M.: Polymyositis. *Ann. Rev. Med.* 17, 63-82 (1966).
28. Perry H. M.: Systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, and systemic scleroderma in children. *Penn. med. J.* 65, 1242-1250 (1962).
29. Schirren R.: Antimetaboliten in der Behandlung der Dermatomyositis. *Arch. klin. exp. Derm.* 227, 371-376 (1966).
30. Schuermann H.: Zur Klinik und Pathogenese der Dermatomyositis (Polymyositis). *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 178, 414 (1939).
31. Schuermann H. und Hornstein P.: Dermatomyositis (Polymyositis). In: *Dermatologie und Venereologie*, Vol. II/1, p. 543-580.
32. Shulman L. E.: Dermatomyositis (polymyositis). In: *Textbook of immunopathology*, éd. par P. A. Miescher, p. 713-716. Grune & Stratton, New York 1968.
33. Siguier F., Godeau P., Levy R. et Docra M.: Les manifestations cardiaques des dermatomyosites. *Sem. Hôp. Paris* 39, 609-614 (1963).
34. Strassmann H.: Zur Dermatomyositis bei Kindern. *Z. Haut- u. Geschlkr.* 42, 573-580 (1967).
35. Thieffry St., Arthuis M., Martin Ch., Sonel-Déjérine J. et Benhamida M.: Dermatomyosite de l'enfant. Etude de huit cas personnels. *Ann. Pédiat. (Paris)* 14, 554-578 (1967).
36. Wagner R.: Dermatomyositis or polymyositis. In: *Biol. Basis Ped. Pract.* I: 193-194 (1968).
37. Williams R. C. jr.: Dermatomyositis and malignancy: A review of the literature. *Ann. intern. Med.* 50, 1174-1181 (1959).
38. Winkelmann R. D., Mulder D. W., Lambert E. H., Howard F. M. et Diessner G. R.: Course of dermatomyositis-polymyositis: Comparison of untreated and cortison-treated patients. *Mayo Clin. Proc.* 43, 545-556 (1968).
39. Zurhausen H. P.: Zur Kenntnis der Dermatomyositis. Thèse Mainz 1967.
40. Sokoloff M. C., Goldberg L. S. et Pearson C. M.: Treatment of corticosteroid-resistant polymyositis with Methotrexate. *Lancet* 1971/II, 14-16.

